

**ASIGNATURA: ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS AVANZADAS**

Coordinador/es	F. Javier Luque y Modesto Orozco
Profesorado	Francisco Javier Luque Garriga, Ramon Pouplana Solé, Xavier Barril Alonso, Modesto Orozco López, Amalia Lafuente Flo, Sergi Mas Herrero y Jose Manuel Vidal Taboada

JUSTIFICACIÓN DE LA ASIGNATURA

La asignatura Estrategias Farmacológicas avanzadas pretende dar una visión esmerada de las metodologías actuales dirigidas al desarrollo de compuestos bioactivos de interés sanitario, con lo que su interés dentro del Módulo de Terapéutica y Prevención de la Enfermedad del Master en Biomedicina resulta evidente. En este sentido, el desarrollo de los descriptores de esta asignatura, como la caracterización de dianas terapéuticas, la aplicación de herramientas bioinformáticas en el diseño de fármacos y el análisis farmacogenómico de la eficacia terapéutica de medicamentos, han de permitir proporcionar una visión panorámica completa de la situación actual del impacto de estas nuevas herramientas en los avances en Biomedicina para el tratamiento de enfermedades.

OBJETIVOS

El alumno ha de alcanzar unos conocimientos básicos de las diferentes metodologías que se aplican actualmente a los centros de investigación biotecnológica y a la industria farmacéutica para el diseño y desarrollo de nuevos compuestos con actividad biológica: desde la identificación de nuevas dianas biológicas de interés terapéutico hasta el diseño racional y screening masivo de librerías de compuestos, la predicción de los perfiles de biodisponibilidad de nuevos agentes terapéuticos y al identificación de los hechos diferencias les modulan la eficacia terapéutica de sustancias bioactivas.

TEMARIO

- 1. Aspectos generales del diseño y optimización de fármacos.** Etapas implicadas en el desarrollo de un fármaco. Necesidades y dificultades en el desarrollo de nuevos fármacos. Dianas terapéuticas. Razones de los fracasos en el desarrollo de fármacos.
- 2. Estrategias en la búsqueda de nuevos candidatos I.** Optimización de fármacos ya existentes: los pros y los contras de las copias terapéuticas. *Screening* de alto rendimiento (HTS): química combinatoria como herramienta en la búsqueda de diversidad molecular. Quimioinformática: quimiotecas y diseño de fármacos. La búsqueda planificada: aproximación racional al diseño de nuevos fármacos. Búsqueda de las “propiedades del fármaco”. Reglas de Lipinski.
- 3. Relaciones estructura–actividad cuantitativas (QSAR).** Bases moleculares de la interacción ligando-receptor. Descriptores biológicos y fisicoquímicos. Determinación de relaciones entre los datos químicos y biológicos. Método extratermodinámico: Método de Hansch. Obtención de descriptores.
- 4. Diseño basado en ligandos.** Complementariedad entre ligando y receptor: concepto de farmacóforo. Predicción de confirmación bioactiva: campos de fuerza. Campos moleculares. Análisis comparativo independiente de alineamiento molecular.
- 5. Docking.** Diseño basado en la estructura de receptor. Predicción de centros de unión. Flexibilidad de ligandos y flexibilidad de receptor. Funciones de puntuación (*scoring*). Retos anuales en docking de ligados. Diversidad química y librerías de compuestos. Screening de librerías virtuales.

6. Diseño basado en estructura (I). Simulación de biomoléculas: minimización de energía. Técnicas de análisis basado en interacciones ligando-receptor: análisis COMBINE. Desolvatación de ligandos y receptores: modelos de solvatación.

7. Diseño basado en estructura (II). Simulación de biomoléculas: dinámica molecular. Predicción de afinidades de unión. Cálculos de energía libre: predicción de afinidades de unión relativas.

8. Diseño de fármacos en la industria farmacéutica. Parámetros que hay que optimizar en el proceso de diseño de fármacos. Áreas de conocimiento implicadas. Integración de los métodos computacionales en el proceso. Diseño de cascadas de ensayos. Patentes.

9. Farmacogenética y farmacogenómica. La genética médica y sus objetivos. Factores genéticos monogénicos y poligénicos. Definición de SNP y polimorfismo genético. La farmacología clínica y la variabilidad en la respuesta a fármacos. Toxicología farmacológica. Estudios clínicos de correlación genotipo-fenotipo.

10. Investigación básica y clínica en farmacogenómica. Identificación de SNPs en el genoma humano. Bases de datos de SNPs. Selección de dianas terapéuticas. Desarrollo de nuevos fármacos según las características genéticas de la enfermedad. Consideraciones metodológicas sobre las técnicas de detección de SNPs. Diseño informático de oligonucleótidos.

METODOLOGÍA Y ORGANIZACIÓN DE LA ASIGNATURA

Enseñanza presencial

- **Clases teóricas:** Las clases teóricas se consideran fundamentalmente como lecciones magistrales, aunque se pretende fomentar al máximo la participación de los estudiantes. Estas lecciones se acompañan del material audiovisual que el profesorado considera oportuno. Los alumnos podrán disponer de una copia impresa o en formato electrónico antes de la clase.
- **Clases prácticas:** Se realizarán clases prácticas relacionadas con determinados aspectos del diseño de fármacos y del modelaje molecular, que permitirán desarrollar habilidades relacionadas con el desarrollo de nuevos compuestos de valor terapéutico.

Trabajo no presencial

- **Tareas a desarrollar:** El alumno deberá profundizar en los temas tratados en las clases teóricas mediante la consulta de libros y artículos, y eventualmente realizar algún trabajo relacionado con los contenidos de la asignatura.
- **Estudio por parte del alumno.** Se considera muy recomendable que el alumno complemente la asistencia a las clases con la consulta de la bibliografía que se sugiere.

EVALUACIÓN

Criterios de evaluación

Se realizará una evaluación continuada del aprovechamiento por parte del alumno tanto de las clases teóricas como de las clases prácticas.

Procedimientos de evaluación

La evaluación continuada de esta asignatura consistirá en la realización por parte del alumno de una serie de controles periódicos a base de preguntas tipo test, preguntas cortas y/o comentarios de artículos de investigación, relacionados con las clases teóricas y prácticas de la asignatura.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen, N. C. *Molecular Modeling in Drug Design*, Academic Press, San Diego, 1995.
- Leach, A. R. *Molecular Modeling. Principles and Applications*. 2ª ed. Pearson, Essex, 2001.
- W. Lalow, U. A.Meyer, R. F. Tyndale. *Pharmacogenomics*. In *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* (Series of Textbooks and Monographs). Vol 113. J Swarbrick (ed.) AAI Inc, Wilmington, North Carolina, USA.

- J. Licinio, M. L. Wong. *Pharmacogenomics. The search for individualized therapies*. Wiley-VCH, Verlag GMBH: Weinheim (Germany), 2002.
- *Química Teórica y Computacional*. J. Andrés, J. Bertrán (eds.) Ed. Universitat Jaume I. Castelló de la Plana, 2000
- Veerapandian, P. *Structure-based Drug Design*. New York: Marcel Dekker, 1997.